



ORIGINAL ARTICLE J Sains Farm Klin 6(2),164–170 (Agustus 2019)

Karakterisasi dan Uji Disolusi Aspirin Hasil Rekrystalisasi Penguapan Pelarut

(Characterization and dissolution test of recrystallized aspirin prepared by solvent evaporation)

Indra*, Ahmad Fauzi, & Ratih Aryani

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Setiajaya, Cibereum, Tasikmalaya, Jawa barat

ABSTRACT: Aspirin is an analgesic and antipyretic and belongs class 2 in Biopharmaceutical Classification System (BCS), with poor water solubility and high permeability. The present study was carried out to an enhanced dissolution rate of aspirin by crystal modification technique using slow evaporation, used methanol (AMP), tetrahydrofuran (ATP), and chloroform (AKP) as the solvent. Physicochemical characteristic of the modified crystal form of aspirin was investigated by polarizing microscope, X-ray powder diffraction, FT-IR spectrophotometer, differential scanning calorimetry, and thermogravimetric analysis. The dissolution profile of each modified crystal form was studied and compared with untreated aspirin. Solvent evaporation method with methanol (AMP), tetrahydrofuran (ATP), and chloroform (AKP) produced different habit crystal compared to untreated aspirin (AS). Based on PXRD diffractogram, AMP crystal showed a difference in peak pattern at 2θ positions to untreated aspirin. Based on these result, it can be seen that AMP crystal is the same chemical compound of aspirin with the different internal crystal structure (polymorph). The dissolution test results using paddle type with 0.1 N HCl dissolution medium showed that AMP (99,78 %), ATP (99,77%), and AKP (97,64%) crystals have a dissolution rate that is higher than AS crystals standard (59,37%).

Keywords: aspirin; polymorph; dissolution.

ABSTRAK: Aspirin merupakan obat analgetik dan antipiretik yang termasuk dalam kelompok kelas II dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasetika dengan kelarutan rendah dalam air dan absorpsi tinggi pada saluran cerna. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan modifikasi kristal aspirin untuk meningkatkan laju disolusi dengan menggunakan metode rekrystalisasi penguapan 3 jenis pelarut yaitu methanol (AMP), tetrahidrofuran (ATP) dan kloroform (AKP). Karakteristik sifat fisikokimia hasil rekrystalisasi aspirin dilakukan menggunakan mikroskop polarisasi, X-Ray difraktometer serbuk, spektrofotometer IR, *differential scanning calorimeter* (DSC) dan *thermogravimetric analysis* (TGA) dan evaluasi terakhir dilakukan pengujian kelarutan dan disolusi. Kristal aspirin yang dihasilkan dari metode penguapan pelarut metanol (AMP), tetrahidrofuran (ATP), dan kloroform (AKP) menghasilkan bentuk kristal yang berbeda dibandingkan dengan kristal murni (AS). Hasil pengamatan termogram DSC menunjukkan adanya perbedaan titik leleh antara Kristal hasil modifikasi pelarut dibandingkan dengan kristal murni (AS), sedangkan pada spektrum IR tidak terjadi perubahan. Hasil analisis pola difraktogram PXRD untuk kristal AMP memperlihatkan adanya perbedaan pola puncak pada posisi 2θ yang berbeda dibandingkan dengan kristal AS. Berdasarkan hasil ini dapat diketahui bahwa rekrystalisasi aspirin dengan metanol (AMP) merupakan senyawa kimia yang sama dengan internal struktur kristal yang berbeda (polimorf). Hasil uji disolusi menggunakan tipe dayung dengan medium disolusi HCl 0,1 N diketahui bahwa kristal AMP (99,79%), ATP (99,77%), dan AKP (97,64%) memiliki laju disolusi yang lebih baik dibandingkan kristal AS (59,37%). Disimpulkan bahwa polimorf aspirin dapat dihasilkan menggunakan metode rekrystalisasi pelarut dan memiliki laju disolusi yang lebih baik.

Kata kunci: aspirin; polimorf; disolusi.

Pendahuluan

Obat anti inflamasi non steroid (AINS) merupakan golongan obat terapeutik yang paling umum digunakan di seluruh dunia sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi [1]. Aspirin termasuk dalam kelompok obat AINS dan digunakan juga sebagai obat pencegah serangan jantung, stroke, pembekuan darah [2,3]. Aspirin (asam asetilsalisilat) adalah obat analgetik-antipiretik yang termasuk dalam kelompok *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II (kelarutan rendah, permeabilitas tinggi) [4]. Obat kelompok BCS kelas II, kelarutan

merupakan tahapan paling lambat pada proses pelepasan obat dari bentuk sediaan untuk mencapai sirkulasi darah. Oleh karena itu untuk obat-obat yang memiliki kelarutan rendah namun di kehendaki efek cepat, maka perlu dilakukan usaha pengembangan bahan aktif farmasi untuk meningkatkan laju pelarutannya.

Teknik kristalisasi umum digunakan untuk pemurnian bahan aktif farmasi dengan cara mengkristalkan kembali untuk memperoleh fase padatan setelah dilarutkan pada pelarut yang sesuai

Article history

Received: 29 Mei 2018

Accepted: 28 Jul 2019

Published: 20 Agust 2019

Access this article



*Corresponding Author: Indra

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Setiajaya, Cibereum, Tasikmalaya, Jawa barat, Indonesia, 46115 | Email: indraf04@stikes-bth.ac.id

[5]. Teknik kristalisasi dapat merubah karakteristik kristal seperti ukuran, habit dan polimorfisme. Padatan kristal memiliki struktur internal dan eksternal yang spesifik. Habit menggambarkan struktur eksternal sedangkan polimorfisme menunjukkan struktur internal kristal [6].

Sebagian besar senyawa aktif farmasi dapat berada pada satu atau lebih bentuk kristal. Sifat dimana suatu senyawa dalam fase padat memiliki lebih dari satu bentuk kristal disebut polimorfisme [7]. Suatu polimorf memiliki komposisi kimia sama dengan sistem kristal yang berbeda. Hal ini memiliki implikasi perbedaan kelarutan, disolusi, suhu lebur, stabilitas, dan kemampuan tabletasi [8]. Telah banyak penelitian yang menunjukkan pengaruh perbedaan bentuk kristal dan polimorfisme terhadap kecepatan disolusi seperti kristal atorvastatin [9], kloramfenikol palmitat [10], ritonavir [11], fenobarbital [12], flurbiprofen dan sulindak [13].

Berdasarkan penelitian diatas, maka dilakukan modifikasi kristal untuk menghasilkan bentuk kristal aspirin dengan karakteristik disolusi yang baik. Pada penelitian ini digunakan metode kristalisasi penguapan pelarut. Pembentukan kristal aspirin diperoleh dengan menggunakan larutan jenuh aspirin dalam beberapa pelarut yaitu, metanol, tetrahidrofuran dan kloroform. Kristal yang diperoleh dilakukan karakterisasi padatan menggunakan mikroskop polarisasi, spektrofotometri infra merah, *differential scanning calorimeter* (DSC), difraksi sinar-X serbuk, uji kelarutan serta uji disolusi in vitro.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain spektrofotometer UV-Vis (shimadzu 1601, Jepang), FTIR (FT/IR-4200), pH meter (Eutech Instrumen, Singapura), magnetic stirrer, hot plate, desikator, *Differential Scanning Calorimeter* (STA PT 1600, USA), Powder X-Ray Diffractometer (Bruker D8 Advance, Jerman), alat disolusi (Dissolution Tester RC-8), mikroskop polarisasi (Olympus BX-50, Jepang) timbangan analitik (Mettler Toledo), alat-alat gelas.

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah aspirin (Xi'an Henkang Biotech Co.,Ltd), tetrahidrofuran (Merck, Jerman), metanol (Merck, Jerman), kloroform (Merck, Jerman). Aquademineralsata (PT. Bratachem, Indonesia)

Cara Kerja

Rekrystalisasi Aspirin

Kristal aspirin dibuat dengan menggunakan metode penguapan dengan menggunakan berbagai pelarut yaitu metanol, tetrahidrofuran dan kloroform. Sejumlah 3 gram

aspirin ditimbang kemudian dimasukan kedalam 10 ml pelarut. Larutan kemudian dipanaskan sampai suhu 40OC sehingga aspirin menjadi larut. Larutan diuapkan pada suhu kamar dan kristal yang diperoleh dikeringkan dengan desikator.

Karakterisasi Padatan Aspirin

Mikroskop Polarisasi

Sedikit sampel diletakan di atas kaca objek dan diletakan di atas meja berputar. Pencahayaan mikroskop diatur sehingga habit Kristal dapat diamati dengan baik. Dengan mengatur lensa obyektif paa pembesaran 40 X, 200x, dan 400x, sampel diamati melalui computer yang terhubung dengan kamera pada lensa lensa okluer mikroskop.

X-Ray Difraktometer Serbuk

Sampel sebanyak 100-200 mg diletakkan pada sampel *holder* (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Analisis dilakukan pada rentang sudut difraksi theta 5 – 45° menggunakan radiasi logam Cu, filter K α , voltase 40 kV, arus 40 mA.

Fourier Transform Infra Red (FT-IR)

Uji dilakukan terhadap aspirin, dan rekrystalisasi aspirin dengan pelarut metanol, tetrahidrofuran dan kloroform. Spektrum inframerah dari sampel-sampel tersebut direkam dengan menggunakan spektrofotometer inframerah menggunakan pelet KBr. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4000-400 cm⁻¹

Differential Scanning Calorimetry dan Thermogravimetric analysis (DSC-TGA)

Sampel sejumlah 5-7 mg diletakkan pada pan aluminium yang tertutup. Alat DSC-TGA diprogram pada rentang temperatur 25 sampai 200°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit. Sebagai *purge* gas digunakan gas nitrogen dengan kecepatan alir 20 mL/menit.

Uji Kelarutan

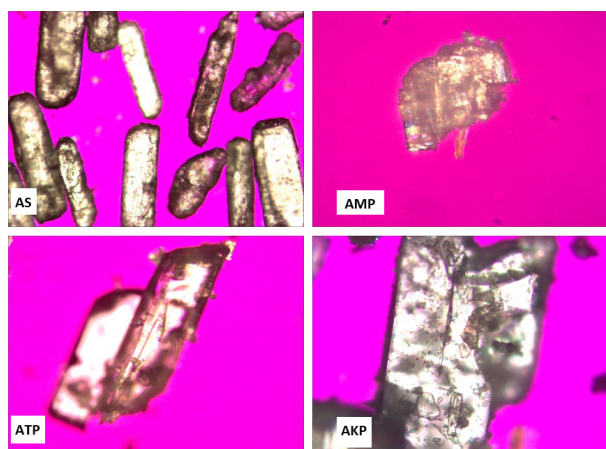
Uji kelarutan terhadap kristal aspirin dilakukan terhadap hasil rekrystalisasi dengan berbagai pelarut. Ditimbang 20 mg kristal sampel dimasukan kedalam vial dan diisi oleh air destilasi 10 ml. Kemudian lakukan pengadukan dengan magnetic stirrer pada suhu kamar selama 24 jam, kemudian disaring. Filtrat kemudian diukur menggunakan spektrofotometer shimadzu 1601 pada panjang gelombang 274 nm [14].

Uji Disolusi

Kedalam bejana disolusi dimasukan medium disolusi yaitu dapar HCl 0,1N sebanyak 900 mL, kemudian dipanaskan hingga $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Aspirin murni dan hasil rekrystal sebanyak 150 mg dimasukan kedalam bejana disolusi kemudian diputar dengan kecepatan 50 rpm. Sampel diambil sebanyak 10 ml pada selang waktu 5, 10, 15, 20, 25, dan 30 menit. Setiap sampel yang di ambil lalu digantikan dengan medium disolusi sebanyak 10 ml dan hasil yang di buat triplo. Selanjutnya sampel diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 274 nm [15].

Hasil dan Diskusi

Pada penelitian ini pengamatan habit kristal aspirin hasil rekrystalisasi berbagai pelarut dilakukan dengan mikroskop polarisasi. Pada [gambar 1](#), dapat diketahui bahwa aspirin tanpa perlakuan (AS) memiliki habit kristal berbentuk batang. Kristal aspirin yang dihasilkan dari metode penguapan pelarut metanol (AMP) menunjukkan bentuk euhedral dan pelarut tetrahidrofur (ATP) dihasilkan kristal aspirin berbentuk prisma, sedangkan pada pelarut kloroform (AKP) menghasilkan bentuk rombohedral. Habit kristal merupakan salah satu parameter penting untuk proses pembuatan sediaan obat. Perubahan habit kristal aspirin setelah dilakukan proses rekrystalisasi dapat menyebabkan perubahan sifat fisikokimia sehingga merubah performa bentuk sediaan obat [16]. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan terhadap kristal ibuprofen menggunakan pelarut methanol, etanol, dan aseton bahwa proses kristalisasi dapat menyebabkan perubahan bentuk (habit) kristal suatu molekul [17].



Gambar 1. Pengamatan habit Kristal aspirin dengan menggunakan mikroskop polarisasi pada pembesaran 100x (AS), 400x (AMP), 200x (ATP), dan 200x (AKP) (perbesaran 100x).

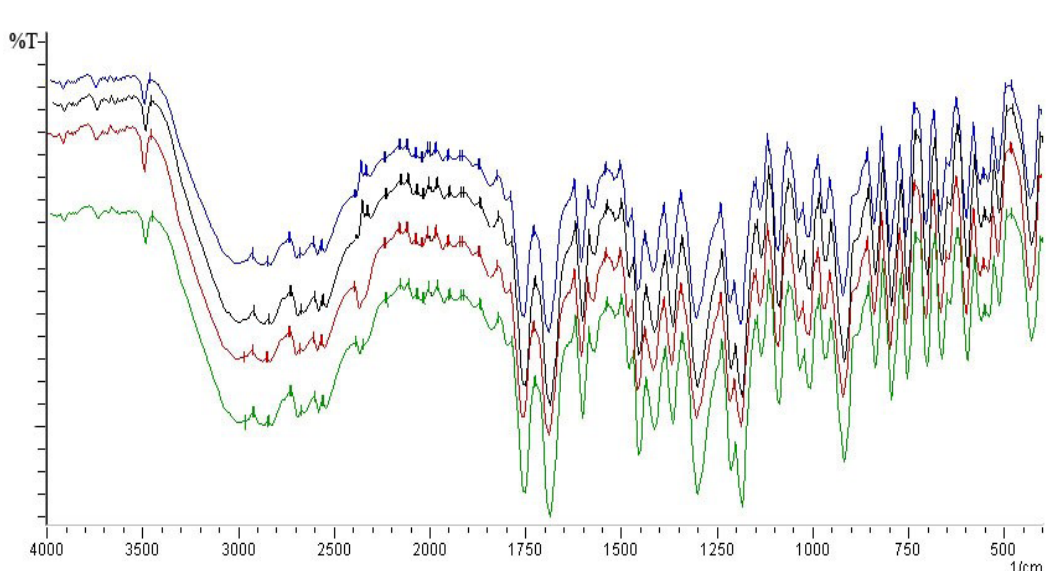
Pemeriksaan spektroskopi inframerah digunakan untuk mengidentifikasi gugus-gugus fungsi pada kristal AS, AMP, ATP dan AKP. Analisis sejumlah spektrum inframerah hasil rekrystalisasi berbagai pelarut ditekan pada pergeseran puncak, pola dan intensitas spektrum pada daerah bilangan gelombang yang menjadi karakteristik dari spektrum AS. Pola spektrum kristal AS dan hasil rekrystalisasi berbagai pelarut dapat dilihat pada [gambar 2](#). Kristal AS memiliki karakteristik vibrasi C=O dari vinil ester yang memiliki serapan di $1760-1730\text{ cm}^{-1}$ dan vibrasi C=O dari aromatik teramati disekitar 1690 cm^{-1} . Absorpsi didaerah sekitar $3600-3500\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan karakteristik vibrasi O-H dan vibrasi C-H teridentifikasi didaerah sekitar $3100-2850\text{ cm}^{-1}$. Berdasarkan hasil spektrum inframerah dari semua sampel yang telah dianalisis dapat diketahui kemiripan pada puncak dan pola spektrum kristal AMP, ATP dan AKP yang merupakan gugus-gugus fungsi utama kristal AS.

Tabel 1. Titik Leleh, Entalpi, dan Nilai Kelarutan Berbagai Kristal Aspirin

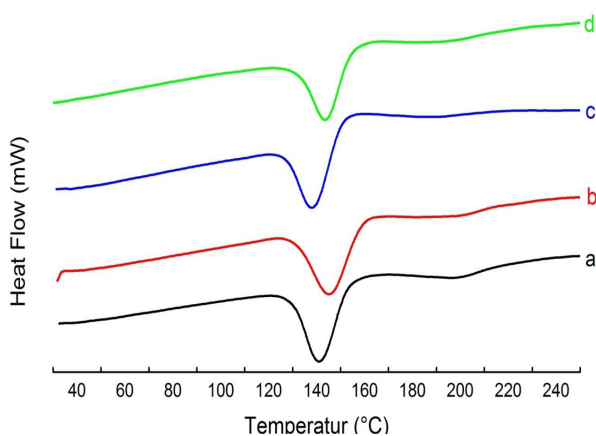
Sampel	Titik leleh ($^{\circ}\text{C}$)	Entalpi (J/g)	Kelarutan (mg/ml)
Aspirin murni	141,3	141,93	3,81
Rekrystal Metanol	145,5	150,40	6,41
Rekrystal THF	138,6	159,24	8,10
Rekrystal Kloroform	143,8	148,76	7,64

Analisis termal dilakukan dengan menggunakan DSC dan TGA untuk mengkarakterisasi sifat termal kristal AS dan hasil rekrystalisasi berbagai pelarut. Termogram DSC pada [gambar 3](#) dapat diketahui bahwa semua sampel memiliki satu puncak endotermik yang menunjukkan satu titik leleh pada masing-masing sampel. Kristal AS memiliki titik leleh pada suhu $141,3^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H_f=141,93\text{ J/g}$), kristal AMP meleleh pada suhu $145,5^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H_f=150,40\text{ J/g}$), kristal ATP menunjukkan titik leleh $138,6^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H_f=159,24\text{ J/g}$) sedangkan kristal AKP menunjukkan puncak endotermik pada suhu $143,8^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H_f=148,76\text{ J/g}$). hasil ini menunjukkan bahwa kristal AMP dan AKP merupakan bentuk kristal aspirin yang stabil dengan titik leleh yang lebih tinggi dibandingkan dengan kristal aspirin (AS) dengan titik leleh yang lebih rendah.

Berdasarkan hasil termogram DSC dapat diketahui bahwa telah terjadi pergeseran puncak endotermik antara kristal AS dengan kristal hasil rekrystalisasi. Pada termogram DSC juga ditunjukkan bahwa energi panas peleburan (ΔH_f) pada semua sampel kristal berbeda-beda dan perbedaan sifat padatan ini dikenal dengan sebutan polimorfisme.



Gambar 2. Spektrum inframerah kristal AS (merah), AMP (hitam), ATP (hijau) dan AKP (biru).

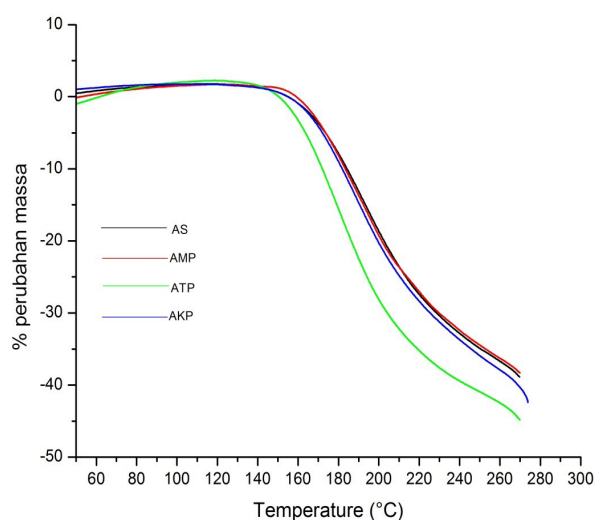


Gambar 3. Termogram DSC AS (a), AMP (b), ATP (c), AKP (d).

Pemeriksaan TGA dilakukan untuk mendeteksi perubahan berat kristal sampel seiring dengan perubahan temperatur (*gambar 4*). Berdasarkan termogram TGA dapat diketahui bahwa tidak terjadi perubahan berat sampai terjadi titik leleh, hal ini menunjukkan bahwa semua sampel kristal tidak dalam bentuk fase padatan hidrat maupun solvat yang berarti bahwa sampel aspirin hasil rekrystalisasi tidak mengandung molekul pelarut.

Analisis pola X-Ray difraktogram serbuk pada sampel AS dan hasil rekrystalisasi AMP, ATP dan AKP dilakukan untuk mengetahui perbedaan kristalinitas. X-Ray difraktogram serbuk untuk semua sampel kristal dapat dilihat pada *gambar 4*. Berdasarkan hasil pengamatan difraktogram dapat diketahui bahwa sampel ATP dan AKP memiliki pola difraksi yang relatif sama dengan AS sehingga dapat disimpulkan bahwa rekrystalisasi

dengan pelarut tetrahidrofur dan kloroform tidak mempengaruhi sistem kristal aspirin. Kristal aspirin hasil rekrystalisasi metanol (AMP) memiliki pola difraktogram yang khas jika dibandingkan dengan kristal AS, yaitu pada sudut $2\theta = 15,78^\circ; 18,3^\circ; 23,32^\circ; 29,82^\circ; 33,68^\circ$ dan $36,88^\circ$. Perbedaan difraktogram ini mengindikasikan adanya perbedaan struktur internal kristal pada kristal AS dengan AS setelah dilakukan rekrystalisasi pelarut methanol (AMP). Pada umumnya ketika dua sampel kristal dengan molekul yang sama dan memiliki pola difraksinya identik, maka kedua kristal tersebut memiliki struktur internal kristal yang sama. Sebaliknya, jika pola difraksi berbeda maka kedua sampel tersebut memiliki struktur internal yang berbeda (polimorfisme) [18].

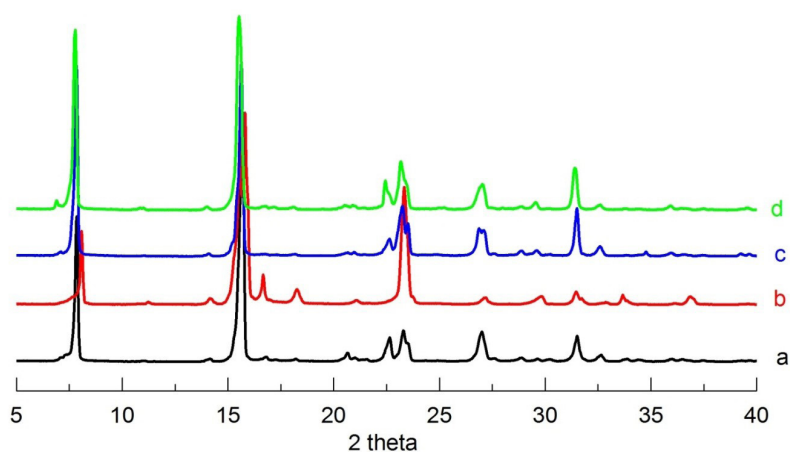


Gambar 4. Data termogram TGA kristal aspirin dan hasil rekrystalisasi.

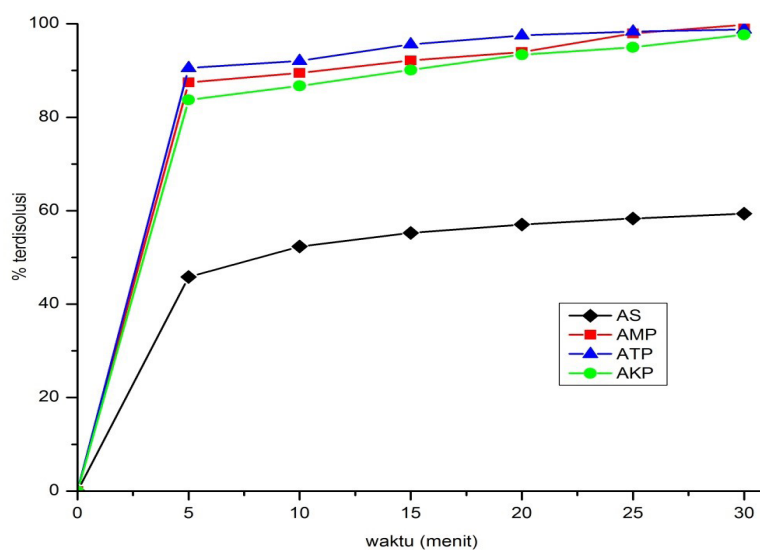
Proses disolusi terutama ditentukan oleh nilai kelarutan suatu obat dan molekul obat dengan nilai kelarutan dalam air lebih rendah dari 0,1 mg/ml menyebabkan keterbatasan proses disolusi, sehingga proses absorpsi menjadi terhambat [19]. Aspirin memiliki kelarutan dalam air yang rendah dengan nilai pKa 3,5 [20].

Berdasarkan hasil uji kelarutan pada table 1, diketahui bahwa semua kristal hasil modifikasi memiliki nilai kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan kristal AS. Kristal ATP memiliki nilai kelarutan paling tinggi dengan nilai kelarutan 2,12 kali lebih tinggi dibandingkan Kristal AS. Kristal AMP memiliki nilai kelarutan 1,68 kali, sedangkan kristal AKP memiliki nilai kelarutan 2 kali lebih tinggi dibandingkan kristal AS.

Uji disolusi dilakukan untuk menganalisis perubahan karakteristik disolusi kristal aspirin dan hasil rekrystalisasi. Profil disolusi kristal AS, AMP, ATP dan AKP dapat dilihat pada gambar 6. Berdasarkan gambar 6 dapat terlihat dengan jelas terjadi peningkatan kecepatan disolusi pada semua sampel aspirin hasil rekrystalisasi (AMP, ATP dan AKP) dibandingkan kristal AS. Peningkatan laju disolusi tersebut sesuai dengan hasil uji kelarutan. Uji disolusi yang dilakukan selama 30 menit diperoleh nilai persen terdisolusi sebesar 59,37% (AS), 99,76%(AMP), 99,77% (ATP), dan 97,64%(AKP). Perbedaan internal struktur kristal pada molekul yang sama (polimorfisme) mengakibatkan perbedaan energy secara termodinamika. Hal ini dapat disebabkan karena perbedaan gaya intermolekular aspirin pada struktur internal kristal masing-masing polimorf [21].



Gambar 5. Difraktogram PXR D AS (a), AMP (b), ATP (c), AKP (d).



Gambar 6. Profil uji disolusi in vitro aspirin dan hasil rekrystalisasi berbagai pelarut

Telah diketahui bahwa kelarutan aspirin dalam air sangat rendah, hal ini menyebabkan sampel mengambang pada medium disolusi karena sudut kontak dengan medium buruk sehingga menghasilkan profil disolusi yang rendah. Peningkatan pada kelarutan dan profil disolusi dapat disebabkan oleh perbedaan struktur internal kristal dan perubahan habit kristal, dimana kristal AS hasil modifikasi pelarut memiliki bentuk kristal yang berbeda [22]. Pelarut dengan polaritas dan proses desolvasi yang berbeda-beda, dapat mempengaruhi proses pembentukan kristal. Hal ini menyebabkan perbedaan pada morfologi dan sifat fisikokimia kristal obat [23]. Semua kristal hasil rekrystalisasi pelarut, pada difraktogram PXRD (gambar 5) menunjukkan penurunan intensitas jika dibandingkan kristal AS. Hal ini menunjukkan bahwa kristal aspirin hasil rekrystalisasi pelarut mengalami penurunan kristalinitas pada struktur internal kristalnya. Hal ini menyebabkan penurunan entalpi pelarutan karena gaya intermolekul aspirin menjadi lebih rendah sehingga profil disolusi kristal aspirin hasil rekrystalisasi mengalami kenaikan.

Kesimpulan

Modifikasi kristal AS dengan metode kristalisasi penguapan pelarut metanol, tetrahidrofuran dan kloroform menghasilkan berbagai habit kristal yang berbeda. Hasil karakterisasi kristal AMP dengan X-Ray difraktometer diperoleh difraktogram yang berbeda jika dibandingkan dengan difraktogram AS. Hal ini mengindikasikan terjadi pembentukan polimorf dari kristal AS. Berdasarkan hasil uji disolusi dapat disimpulkan bahwa terjadi peningkatan laju disolusi semua rekrystalisasi AS (AMP, ATP, dan AKP) sebesar 39,69 % jika dibandingkan dengan kristal AS.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Pusat Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (P3M) STIKes BTH telah mendanai penelitian ini melalui hibah Penelitian Dosen tahun 2018 No. Kontrak : 16a/i-SK/STIKes/X/2018.

Referensi

- [1] Alkabodi I, Almekhlafi S, Ibrahim DA. Synthesis and anti-inflammatory activity of novel aspirin and ibuprofen amide derivatives. *J Chem Pharm Res.* 2016;8(3):307–13.
- [2] Dai Y, Ge J. Clinical Use of Aspirin in Treatment and Prevention of Cardiovascular Disease. *Thrombosis.* 2012;2012:1–7.
- [3] Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener H-C, Norring B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *The Lancet.* 2016 Jul;388(10042):365–75.

- [4] Adelaja E. Correlation of in vitro Dissolution Profiles with in vivo Pharmacokinetic Parameters of Some Commercial Brands of Aspirin Tablets Marketed in Nigeria. In: Noredin A, editor. *Readings in Advanced Pharmacokinetics - Theory, Methods and Applications* [Internet]. InTech; 2012 [cited 2019 Apr 22]. p. 252–64. Available from: <http://www.intechopen.com/books/readings-in-advanced-pharmacokinetics-theory-methods-and-applications/correlation-of-in-vitro-dissolution-profiles-with-in-vivo-pharmacokinetic-parameters-of-some-commerc>
- [5] Stieger N, Liebenberg W. Recrystallization of Active Pharmaceutical Ingredients. In: Andreea M, editor. *Crystallization - Science and Technology* [Internet]. InTech; 2012 [cited 2019 Apr 22]. p. 183–201. Available from: <http://www.intechopen.com/books/crystallization-science-and-technology/recrystallization-of-active-pharmaceutical-ingredients>
- [6] Maghsoodi M. Role of Solvents in Improvement of Dissolution Rate of Drugs: Crystal Habit and Crystal Agglomeration. *Adv Pharm Bull EISSN 2251-7308* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 20]; Available from: http://journals.tbzmed.ac.ir/APB/Abstract/APB_133_20140126105624
- [7] Alvarez AJ, Singh A, Myerson AS. Polymorph Screening: Comparing a Semi-Automated Approach with a High Throughput Method. *Cryst Growth Des.* 2009 Sep 2;9(9):4181–8.
- [8] Lee EH. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. *Asian J Pharm Sci.* 2014 Aug;9(4):163–75.
- [9] An S-G, Sohn Y-T. Crystal forms of atorvastatin. *Arch Pharm Res.* 2009 Jun;32(6):933–6.
- [10] Lin W-Q, Jiang J-H, Yang H-F, Ozaki Y, Shen G-L, Yu R-Q. Characterization of Chloramphenicol Palmitate Drug Polymorphs by Raman Mapping with Multivariate Image Segmentation Using a Spatial Directed Agglomeration Clustering Method. *Anal Chem.* 2006 Sep;78(17):6003–11.
- [11] Miller J, Collman B, Greene L, Grant D, Blackburn A. Identifying the Stable Polymorph Early in the Drug Discovery-Development Process. *Pharm Dev Technol.* 2005 May 1;10(2):291–7.
- [12] Zencirci N, Griesser UJ, Gelbrich T, Kahlenberg V, Jetli RKR, Apperley DC, et al. New Solvates of an Old Drug Compound (Phenobarbital): Structure and Stability. *J Phys Chem B.* 2014 Mar 27;118(12):3267–80.
- [13] Grzesiak AL, Matzger AJ. New form discovery for the analgesics flurbiprofen and sulindac facilitated by polymer-induced heteronucleation. *J Pharm Sci.* 2007 Nov;96(11):2978–86.
- [14] Ainurofiq A, Mauludin R, Mudhakhir D, Umeda D, Soewandhi SN, Putra OD, et al. Improving mechanical properties of desloratadine via multicomponent crystal formation. *Eur J Pharm Sci.* 2018 Jan;111:65–72.
- [15] Sartika AT. Characterization and Dissolution Test of Aspirin-Nicotamide Cocrystal. *IntJPharmTech Res.* 2015;8(15):166–70.
- [16] Hiendrawan S, Veriansyah B, Widjojokusumo E, Soewandhi SN, Wikarsa S, Tjandrawinata RR. Physicochemical and mechanical properties of paracetamol cocrystal with 5-nitrosophthalic acid. *Int J Pharm.* 2016 Jan;497(1–2):106–13.
- [17] Yanuar A. Eksplorasi dan Karakterisasi Berbagai Kristal Ibuprofen. *Maj Ilmu Kefarmasian.* 2010;9.
- [18] Partogi H T, N. Soewandhi S, Pamudji JS, Saleh W. Preparasi dan karakterisasi Polimorfisme Obat Anti Malaria Artesunate. *J Sains Materi Indones.* 2014 Jan;15(2):88–94.
- [19] Bag PP, Reddy CM. Screening and Selective Preparation of Polymorphs by Fast Evaporation Method: A Case Study of Aspirin, Anthranilic Acid, and Niflumic Acid. *Cryst Growth Des.* 2012 Jun 6;12(6):2740–3.
- [20] Huremovic M, Srabovic M, Catovic B, Huseinovic E. Crystallization and morphological characteristics of acetyl-salicylic acid (aspirin) synthesized from substrates of different source. *J Chem Biol Phys Sci.* 2017;7(1):231–48.
- [21] Chadha R, Arora P, Kaur R, Saini A, Singla M, Jain D. Characterization of solvatomorphs of methotrexate using thermoanalytical and other techniques. *Acta Pharm* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 Aug 28];59(3). Available from: <http://content.sciendo.com/view/journals/acph/59/3/article-p245.xml>

[22] Censi R, Martino PD. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. *molecules*. 2015;20:18759–76.

[23] Lyn L, Sze H, Rajendran A, Adinarayana G, Dua K, Garg S. Crystal modifications and dissolution rate of piroxicam. *Acta Pharm*. 2011 Dec 1;61(4):391–402.



Copyright © 2019 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)